



دانشگاه علوم پزشکی قزوین
دانشکده پیراپزشکی

پایان نامه کارشناسی ارشد
گروه بیوتکنولوژی پزشکی

عنوان:

بررسی تاثیر ترکیب فلاونوئیدی مایرسیتن بر روی میزان بیان ژن بتاکاتنین در سلولهای
ملانوما (A375)

نگارنده : فرشته عبدالملکی

استاد راهنما:

دکتر حسین احمدپور یزدی

استاد مشاور:

دکتر نعمت اله غیبی

شهریور ۹۵

چکیده

زمینه : سرطان یکی از رایج ترین بیماریها در جهان به شمار می رود که متأسفانه با توجه به رشد روزافزون بشر در علم، این بیماری رو به گسترش بوده و میزان مرگ و میر بالایی را به خود اختصاص داده است. سرطان ملانوما در میان ۱۰ نوع سرطان های شایع در جهان به شمار می رود که میزان مرگ ناشی از این نوع سرطان بدخیم پوست رو به افزایش است. امروزه به دلیل اثرات سوء داروهای شیمیایی، پرتودرمانی و داروهای شیمی درمانی، محققان به دنبال جایگزین هایی با بیشترین بازدهی و کمترین خطر می باشند. فلاونوئیدها، از جمله ترکیبات پلی فنلی می باشند که در میوه ها و سبزیجات به وفور یافت می شوند. این ترکیبات دارای خواصی از جمله ضدسرطانی، آنتی اکسیدانی، و ضدالتهابی می باشند که می توانند در پیشگیری و درمان بیماریهایی از قبیل : سرطان، دیابت، و استئوپورز استفاده شود. این ترکیبات می توانند بر روی مسیرهای سیگنالینگ سلولی که در شروع، تمایز، و تکثیر سلولها به سمت سرطانی شدن موثر باشند. مسیر سیگنالینگ Wnt/ بتاکاتین یکی از مسیرهای مهم سیگنالینگ در رده سلولهای سرطانی ملانوما می باشد که می تواند پاسخ های ایمنی ضد ملانومایی را مهار کند، بنابراین از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد. همچنین مایرپسیتین با توجه به ساختار ویژه اش یکی از موثرترین ترکیبات فلاونوئیدی می باشد که می تواند در کنترل و مهار مسیرهای سیگنالینگ موثر واقع شود.

هدف : این مطالعه به منظور بررسی ترکیب فلاونوئیدی مایرپسیتین بر روی میزان بیان ژن بتاکاتین در رده سلولی سرطانی ملانوما (A375) انجام شد.

مواد و روش ها : در این مطالعه تجربی، سلولهای سرطانی ملانوما پس از تکثیر با غلظت های مختلف مایرپسیتین تیمار شدند تا میزان سایتوتوکسی این ترکیب توسط تست MTT تعیین شود. پس از به دست آوردن رقت های مناسب این ترکیب، سلولها با رقت های انتخاب شده در بازه زمانی ۴۸ ساعت تیمار شدند. پس از استخراج RNA با استفاده از کیت مخصوص، از RNA های استخراج شده cDNA ساخته شده و برای تعیین میزان بیان ژن real time qPCR انجام شد.

یافته ها : نتایج حاصل از تست MTT با غلظت های (۱۰، ۱۵، ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ و ۱۰۰ میکرومولار) نشان دادند که غلظت های زیر ۲۵ میکرومولار اثر سایتوتوکسی نداشته و IC₅₀ مایرپسیتین در بازه های زمانی ۲۴، ۴۸

و ۷۲ ساعت به ترتیب عبارت بودند از ۵۰، ۴۰ و ۳۵ میکرومولار، بنابراین به منظور تیمار سلولها برای تعیین چگونگی بیان ژن بتاکاتنین، غلظت های ۴۰ و ۶۰ میکرومولار انتخاب شدند. نتایج حاصل از real time qPCR در بازه زمانی ۴۸ ساعت افزایش بیان را نشان داد، به طوریکه با افزایش غلظت مایریتین میزان افزایش بیان ژن بتاکاتنین نیز افزایش داشت.

بحث و نتیجه گیری: با توجه به یافته ها، مایریتین، ترکیبی طبیعی در میوه ها و گیاهان، به عنوان ماده ای مهار کننده بوده که می تواند مانع رشد سلولهای سرطانی شود. مایریتین همچنین از طریق کاهش بیان ژن ها در مسیرهای مختلف سیگنالینگ می تواند مانع فعال شدن فاکتورهای رونویسی دخیل در تکثیر و تمایز سلولهای سرطانی شود. در این مطالعه اگرچه مایریتین بیان ژن بتاکاتنین را افزایش داده است، اما اثر مهاري داشته است زیرا سلولهای ملانوما، سلولهای بدخیم متاستاز دهنده می باشند که در این رده سلولی بتاکاتنین بیان پایینی دارد، بنابراین مایریتین با عملکرد مهاري خود باعث افزایش بیان ژن بتاکاتنین شده و در جلوگیری از متاستاز دهنده گی سلولهای ملانوما نقش داشته است.

پیشنهادهات: با توجه به اثربخش بودن این مطالعه در محیط Invitro، تحقیقات بیشتری نیاز می باشد که تاثیر این ترکیب نیز در محیط Invivo سنجیده شود تا بتوان با کمک روش های غیرتهاجمی، علاوه بر افزایش نیمه عمر این ترکیب، از آن به عنوان ماده همراهی کننده موثر در سطح پیشگیری و یا درمان سرطان های مختلف استفاده شود.

کلید واژه ها: ترکیب فلاونوئیدی مایریتین، سلولهای سرطانی ملانوما (A375)، ژن بتا کاتنین، مسیر سیگنالینگ Wnt/

بتاکاتنین